Aus der Universitäts-Hautklinik der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin
(Leiter: Prof. Dr. W. Frieboes)

Beitrag zur serologischen Erfassung der tertiären Lues

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Werner Wiegand

aus Erfurt

Tag der Promotion: 15. 5. 1941

Druck: Karl und Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 108

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin
Dekan: Prof. Dr. Kreuz
Referent: Prof. Dr. Frieboes

Im Rahmen mehrerer Einzelarbeiten, die an der Berliner Universitäts-Hautklinik durchgeführt werden, um alle Erfahrungen mit Syphilis zu überprüfen und zusammenzustellen, ist mir die Teilaufgabe übertragen worden, die zur Zeit an der Klinik geübten serologischen Methoden hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit und Empfindlichkeit in der Erkennung der tertiären Lues zu untersuchen. Das Ergebnis soll mit Erfahrungen verglichen werden, die für den Zeitraum vom 13. 11. 33 bis 12. 11. 35 aus der Klinik vorliegen (Dissertation Urbain) und dabei die Frage geklärt werden, ob in der Zwischenzeit Aenderungen eingetreten sind, die eine andersartige Bewertung der Methoden erfordern.

Seit Jahren werden in dem serologischen Laboratorium der Universitäts-Hautklinik Berlin im wesentlichen die serologischen Untersuchungen für die eigene Klinik ausgeführt, daneben aber auch für verschiedene Kliniken und Polikliniken innerhalb der Charité und einige andere Krankenhäuser. Auf diese Weise gelangt ein großes Material zur Verarbeitung und Beobachtung. Alle zur Diagnose auf Syphilis eingesandten Seren werden auf die gleiche Art untersucht und die Ergebnisse festgelegt. Die notwendigen klinischen Daten werden den Aufzeichnungen der Hautklinik und ihrer Poliklinik entnommen.

Die erstaunlich hohe Zahl der an der Klinik beobachteten Fälle von Lues III ist geeignet, die sicherste und empfindlichste Methode für dieses Stadium erkennen zu lassen. Ein gewisser Prozentsatz dieses Luesstadiums pflegt der serologischen Erfassung zu entgehen. Die Angaben des Schrifttums hierüber schwanken erheblich und sollen überprüft werden. Außerdem verdient die Bedeutung der Komplementbindungsreaktionen gegenüber den Flockungsreaktionen besondere Beachtung, zumal an der

hiesigen Klinik seit einigen Jahren eine Modifikation der Original-WaR. und die Palligenreaktion nach Gaehtgens eingeführt ist.

Sieben serologische Untersuchungsmethoden werden nebeneinander angewendet:

1.	Original WaR. (WaR 0,1)	4 Reaktionen
2.	WaR mit erhöhten Serummengen (WaR 0,4)	2 „
3.	Meinicke-Mikro-R. (MMR)	1 „
4.	Kahn-R. (KR)	3 „
5.	Meinicke-Klärungs-R. (MKR. II)	2 „
6.	Trockenblut-Meinicke-Klärungs-R. (TBMKR II)	2 „
7.	Pallida-R. (Pall. -R.)	1 „
		15 Reaktionen

Die Originalmethode der WaR wird vierfach und zwar mit einem staatlich geprüften Lues-Leber-Extrakt (Fresenius, Frankfurt a. M.) und drei selbst hergestellten alkohol.-cholesterinisierten Rinderherzextrakten mit einer Komplementverdünnung von 1:10 angesetzt. Nach einer Stunde Aufenthalt im Brutschrank wird das hämolytische System in vierfach lösender Dosis, ermittelt im Vorversuch, zugegeben. Nach weiteren 20 Minuten im Brutschrank erfolgt die erste und nach 24 Stunden die zweite Ablesung.

Die WaR mit erhöhten Serummengen arbeitet mit der vierfachen Serummenge. Lues-Leberextrakt ist hierbei als Antigen nicht geeignet, da an der Rostocker Universitäts-Hautklinik zahlreiche unspezifische Reaktionen beobachtet wurden (Frieboes u. Nagell). Zwei selbst hergestellte Rinderherzextrakte werden zugesetzt. Diese Methode geht auf Anregungen von Kromayer und Trinchese zurück. Felke beschrieb sie 1927 und wies auf den Bericht Fischers über Erfolge mit der WaR 0,4 hin. Er fand selbst erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der WaR 0,1. Auch an der Rostocker Klinik hat sich bis 1932 diese Methode überaus bewährt (Frieboes).

Die drei Methoden nach Meinicke werden mit dem Originalextrakt nach MKR II durchgeführt.

Die MKR II wird mit aktivem Serum in zwei Versuchsreihen angesetzt. In der ersten oder Hauptserie benutzt man eine Extraktverdünnung ohne Sodazusatz und in der zweiten eine solche mit Sodazusatz. Die Verdünnungen für die erste Serie läßt man zwei Minuten nachreifen, die der zweiten dagegen nicht. Die Versuchsröhrchen bleiben bei Zimmertemperatur 16—20 Stunden stehen, danach wird die Reaktion abgelesen.

Für die Meinicke-Mikro-Methode entnimmt man den Versuchsröhrchen der Hauptserie der MKR II mit einer nichtgraduierten Pipette, einen Tropfen und bringt ihn auf einem Objektträger für eine Stunde in die feuchte Kammer. Die Ablesung erfolgt unter dem Mikroskop. Dieser Methode kommt als Schnellreaktion bei zweifelhaften Fällen in der Poliklinik besondere Bedeutung zu.

Als Grundlage der TBMKR II dient die Chediak-Trockenblutmodifikation der MKR II in Abänderung von Vogt und Goi (Meinicke). Bei dieser Methode wird ein auf einem Objektträger angetrockneter Blutstropfen mit physiologischer Kochsalzlösung in der feuchten Kammer aufgelöst. Davon werden zwei Tropfen mit einer Oese nebeneinander auf den freien Teil des Objektträgers gesetzt. Den einen dieser beiden kleinen Serumtropfen vermischt man mit einem Tropfen der frisch bereiteten, vorschriftsmäßig 2 Minuten nachgereiften Extraktverdünnung (ohne Sodazusatz) und gibt das Präparat für kurze Zeit in die feuchte Kammer zurück. Dann setzt man dicht neben den noch freien kleinen Serumtropfen einen Tropfen einer frisch hergestellten, nicht nachgereiften Extraktverdünnung (mit Sodazusatz) und mischt mit einm zweiten Extrakttropfen diese beiden Tropfen gut durch. Nach einhalb- bis einstündigem Aufenthalt in der feuchten Kammer kann das Ergebnis abgelesen werden.

Die Kahn-Reaktion wird mit inaktiviertem Serum und cholester. Rinderherzextrakt in der vereinfachten Form, wie sie Kahn beschrieben hat, in drei Serien ausgeführt.

Die Pallida-Reaktion nach Gaehtgens stellt iherm Wesen nach eine Komplementbindungsreaktion dar. Als Antigen dient eine Aufschwemmung von abgetöteten Syphilis-Spirochaeten in 0,3 %iger karbolhaltiger physiologischer Kochsalzlösung. Die Wirksamkeit des Pallida-Antigens (Palligen) ist an die gleichzeitige Anwesenheit von Spirochaetenkörper und Karbol gebunden (Gaehtgens). Von Bedeutung ist die optimale Komplementkonzentration, die im Vorversuch ermittelt wird. Es wird mit inaktiviertem Serum gearbeitet. Das hämolytische System entspricht dem der Original-WaR und wird zugegeben, nachdem das Gemisch von Serum, Palligenverdünnung und Komplementgebrauchskonzentration eine halbe Stunde im Eisschrank und hierauf die gleiche Zeitspanne bei 37° gehalten worden ist. Die Ergebnisse können nach einer weiteren halben Stunde abgelesen werden, die endgültige Ablesung empfiehlt sich wie bei der WaR nach 18—20 Stunden.

Die Gesamtheit dieser Sero-Reaktionen verbürgt ein Optimum der sero-diagnostischen Möglichkeiten.

Wurden im hiesigen Laboratorium mit einer Methode mehrere Reaktionen ausgeführt, so verwenden wir in dieser Arbeit die Mittelwerte, die sich daraus ergeben. Dementsprechend sind bei der WaR 0,1 4 Reaktionen zu einem Ergebnis zusammengezogen, bei KR 3, WaR 0,4; MKR II und TBMKR II je 2 Reaktionen. Die MMR und Pall.-R. wurde nur in einer Form ausgeführt.

Es ist zu erwähnen, daß die TBMKR II erst seit dem 1. 7. 39 angewendet wird. An diesem kleinen Material ist natürlich die Fehlerquelle größer und läßt eine sichere Beurteilung im Vergleich zu den übrigen Reaktionen nicht zu.

Führen wir uns kurz das klinische Bild der tertiären Lues vor Augen, wie es uns in der Hautklinik entgegentritt. Frühestens 3 bis 5 Jahre nach der Infektion, selten schon nach $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahren, oder noch nach 30 bis 60 Jahren, nach Berechnung der hiesigen Klinik im Durchschnitt nach 13,2 Jahren, kann sich die Lues III entwickeln. Die den Dermatologen interessierenden Erscheinungen der

Lues III sind dadurch charakterisiert, daß es neben Krankheitsherden, die in der Haut liegen, auch solche gibt, bei denen die Haut erst durch das Uebergreifen unter der Haut gelegener Herde sekundär erkrankt. Diese Herde pflegen sich in die Peripherie auszudehnen und heilen stets mit bleibenden Veränderungen, Atrophien oder Narben, aus. Die Grundlage dieser tertiären Erscheinungen bildet der gummöse Prozeß. Er stellt im wesentlichen ein Infiltrat dar, das sich aus Riesenzellen, Epitheloidzellen und peripher aus zahlreichen Lymph- und Plasmazellen zusammensetzt. Er neigt zur Erweichung und kann sich zu einem sehr verschieden gestalteten Geschwür umwandeln. Bei flachen, linsen- bis fünfpfennigstückgroßen gummösen Infiltraten kann dieser Vorgang der Einschmelzung und Geschwulstbildung zurücktreten oder sich unter der Haut abspielen. Allein eine leicht atrophische Narbe und zentrale Eindellungen legen dann Zeugnis dafür ab, daß sich im Unterhautbindegewebe ein Zerstörungsprozeß abgespielt hat. Diese Erscheinungen können an den verschiedensten Stellen der Haut ohne bestimmte Gesetzmäßigkeit auftreten. — Die eigentlichen Gummata sind von der tubero-serpiginösen Syphiliden zu unterscheiden.

Die gummösen Knoten stellen derbe Gebilde dar, die zur Einschmelzung führen. Sie können in der Haut, der Unterhaut entstehen und von hier aus auf das Periost und den Knochen übergreifen oder auch den entgegengesetzten Weg nehmen. Es kann zu Geschwürsbildung kommen, die die für Lues III charakteristische nierenförmige Gestalt zeigt. Die Geschwüre haben scharf ausgestanzte Formen und steil abfallende Ränder. Bisweilen sind die Ränder bei raschem Einschmelzen unterminiert oder es kommt zu Fistelbildungen, so daß eine große Aehnlichkeit zu tuberkulösen Erscheinungen besteht.

Die tubero-serpiginösen Syphilide sind gekennzeichnet durch gleichzeitig oder nacheinander in Schüben auftretende, hanfkorn- bis markstückgroße, braunrot gefärbte, flache Effloreszenzen, die nicht oder nur wenig zu Geschwürsbildung neigen. Sie heilen zentral ab und breiten

sich peripher in charakteristischer Weise kreisbogenförmig aus. Ferner neigen sie zur Ringbildung mit peripherem Fortschreiten und Zusammenfließen benachbarter gleichartiger Herde zu Girlandenform, die an Psoriasis vulgaris erinnern kann und Syphilis psoriaformis tertiaria genannt wird. Syphilide mit Neigung zu Geschwürsbildungen, tubero-serpiginös ulceröse S., können zur Verwechselung mit serpiginös fortschreitenden Herden von Hauttuberkulose führen. Neben diesen Formen finden wir Verhornungsanomalien an Fußsohlen und Handtellern, seltener das Erythyma induratum syphiliticum und das Ekthyma syphiliticum.

Die differentialdiagnostische Unterscheidung dieser spätsyphilitischen Veränderungen von anderen ähnlich gestalteten Krankheitsbildern, besonders der Tuberkulose und dem Carcinom der Haut oder Schleimhaut, kann schwierig sein. Hierbei stellen die serologischen Untersuchungsmethoden eine wertvolle Unterstützung dar. Sie dürfen jedoch nicht für sich allein, sondern stets nur im Rahmen des ganzen Krankheitsbildes beurteilt werden.

Im serologischen Laboratorium der Berliner Universitäts-Hautklinik wurden in einem Zeitabschnitt von 5 Jahren (1. 1. 36 bis 31. 12. 40) nach den oben beschriebenen Methoden wegen einer tertiären Syphilis oder des Verdachtes auf eine solche 414 Seren untersucht. Davon entfielen 336 Senen auf die Hautklinik und Hautpoliklinik, die übrigen waren von anderen Kliniken eingesandt. Das fremde Material soll in dieser Arbeit unberücksichtigt bleiben, weil die klinischen Daten einer Kontrolle weniger zugänglich waren.

Aus der Hautklinik liegen die Resektionen von 287 Seren vor, die zu klinisch sicher spätsyphilitischen Fällen gehören. 49 Seren mußten aus den Betrachtungen ausscheiden, weil bei diesen der Verdacht Lues III nicht bestätigt werden konnte. Zur vergleichenden Beobachtung der einzelnen serologischen Methoden sollen nur solche Fälle herangezogen werden, bei denen eine tertiäre Syphilis ein-

wandfrei erwiesen ist. Im Folgenden wird nur von diesen die Rede sein.

An der Gesamtheit aller Seren (287) soll die Frage der Empfindlichkeit jeder der angewandten Methoden und ihr Wert für den praktischen Gebrauch in der serologischen Erfassung der tertiären Lues geprüft werden. Diese Ergebnisse sollen einem Vergleich mit bereits früher aus der Hautklinik gewonnenen Erfahrungen (Diss. Urbain Berlin, 1938) unterzogen werden.

183 Fälle stimmen in allen serologischen Methoden völlig überein. Diese setzen sich zusammen aus 171 vierfach sero-positiven und 12 sero-negativen Fällen. Somit ergibt sich in 63,7 % ein übereinstimmendes Resultat aller Seroreaktionen.

Zu den Angaben der Literatur in den letzten Jahren steht diese Zahl in einem auffälligen Mißverhältnis. Es werden dort, auch bei Untersuchungen an großem Material, Uebereinstimmungen der Sero-Reaktionen um 95 % angegeben (Aristova, Rittau, Isabolinski, Sirvindt); nur Brandts kommt mit 62,7 % der in unserem Material gefundenen Zahl annähernd gleich. Diese Angaben beziehen sich jedoch ganz allgemein auf die Gesamtheit aller Stadien der Lues ohne besondere Berücksichtigung der Lues III. Keine dieser Arbeiten vergleicht 7 Methoden mit insgesamt 15 Einzelreaktionen. Auch ist wohl der Begriff der Uebereinstimmung nicht so eng gefaßt wie in dieser Arbeit, wo nur solche Reaktionen darunter verstanden werden, die in allen Ergebnissen entweder vierfach positiv oder völlig negativ sind.

270 Seren zeigen ein serologisch eindeutig positives Gesamtbild. 12 der 287 zur Prüfung herangezogenen Seren verhalten sich in allen Reaktionen negativ. Diese 12 negativen Seren gehören zu 10 Patienten, bei denen die Diagnose auf Grund des klinischen Befundes gesichert ist. Sie sind wohl als Versager aller serologischen Methoden oder als Fehldiagnosen (?) zu werten und machen 4,2 % der Blutuntersuchungen aus, bei denen klinisch eine tertiäre Lues nachgewiesen ist. Bei 5 Seren muß der Ausfall der

serologischen Reaktion als zweifelhaft angesehen werden. Bei negativem Ausfall der übrigen Methoden ergeben von diesen als zweifelhaft angesprochenen Seren 2 eine schwach positive KR, zwei weitere sind positiv in MMR und MKR II und eines zeigt schwach positive MMR und zweifelhafte KR und MKR II.

Tabelle I. 1936—40.

Ausfall der Blutseroreaktionen bei Lues III, nach Intensitätsgraden unterschieden,

a) unter Einbeziehung aller beobachteten Blutserumuntersuchungen.

	WaR 0,1	WaR 0,4	MMR	KR	MKR II	TBMKR II	Pall.-R.
++++	206	236	228	222	227	49	126
+++	12	9	17	19	29	2	12
++	9	9	19	11	9	3	13
+	10	7	8	12	5	4	11
±	4	3	0	3	2	0	6
—	46	23	14	15	15	7	28
Positiv anzeigende Reaktionen:	237	261	272	264	270	58	162
Gesamtzahl der Reaktionen:	287	287	286	282	287	65	196
E %:	82,5	90,9	95,1	93,6	94,08	89.2	82,6

b) bei Ausschluß der seronegativen Blutseren. (12).
(bei KR fehlen 1, bei TBMKR II 7 und bei Pall.-R. 5 Reakt.)

Positiv anzeigende Reaktionen:	237	261	272	264	270	58	162
Gesamtzahl der Reaktionen:	275	275	274	271	275	60	189
E %:	86,18	94,9	99,2	97,4	98,2	96,6	85,7

Der Tabelle I wurden alle 287 Blutserumuntersuchungen zugrundegelegt. Aus ihr läßt sich erkennen, daß die MMR mit 95,1 % die höchste Empfindlichkeit erreicht. Ihr folgen dicht auf die MKR II und KR. Mit einigem Abstand schließt sich die WaR mit erhöhten Serummengen an.

Die TBMKR II soll hier weniger beurteilt werden, weil bei dieser nur wenige Reaktionen angestellt worden sind, so daß sich das %-Zahlenverhältnis zur Undeutlichkeit verschoben hat. Sie steht etwa bei der WaR 0,4. Dies entspricht keineswegs der Ansicht Meinickes u. a., wonach die TBMKR II mit der MKR II übereinstimmende Ergebnisse aufweisen soll. Allerdings beziehen sich diese Angaben der Literatur auf die Gesamtheit der Lues, so daß ein Vergleich mit den in dieser Arbeit gefundenen und allein auf die Lues III bezogenen Ergebnisse nur bedingt möglich ist.

Die Original-WaR und Pall.-R. liegen erheblich zurück. Die Pali-R. soll eine gesonderte Betrachtung erfahren und zwar im Zusammenhang mit denjenigen Seren, wo sie neben den übrigen serologischen Methoden zur Untersuchung herangezogen wurde.

Besondere Beachtung verdient die WaR mit 4fachen Serummengen, die mit 236 die Höchstzahl der 4fach positiven Reaktionen ergibt. Sie erweist sich der WaR 0,1 weit überlegen und kann auf eine Stufe mit den Flockungsreaktionen gestellt werden.

Mit 50 Reaktionen gibt die Org.-WaR die meisten negativen Resultate.

Betrachtet man Tabelle I nach dem Gesichtspunkt, daß nur die drei- und vierfach positiven Resultate gewertet werden sollen, so erreicht die MMR mit 256 Reaktionen die Höchstzahl, die WaR 0,4 ist der MMR mit je 245 Reaktionen ebenbürtig, KR erreicht 241 und Org.-WaR fällt mit 218 stark ab. Diese Reihenfolge ändert sich erneut, läßt man zwei Kreuze und dann auch nur eines einen sicheren positiven Ausfall anzeigen. Aus diesen Beispielen ist zu erkennen, daß die Reihenfolge der einzelnen Methoden je nach Wertung der Kreuzzahl schwanken kann. Ueber

den Vorzug der Einzelmethoden kann man nach diesen Ergebnissen verschiedener Ansicht sein. Bei der Beurteilung der Methoden darf man geringe Abweichungen voneinander hinsichtlich der Empfindlichkeit nicht zu streng nehmen.

Stellt man alle die Fälle in Rechnung, die mindestens in einer Flockungsreaktion einen, wenn auch schwach positiven Ausschlag aufweisen, und läßt alle sero-negativen Fälle heraus, so führt wieder die MMR, allerdings mit 99,2 %. Die Reihenfolge der übrigen Methoden hat sich insofern verändert, als die TBMKR II jetzt die WaR 0,4 übertrifft und an 4. Stelle steht, den übrigen Flockungsreaktionen gut angeglichen.

Berücksichtigt man aber für die Diagnostik nur die Seren, bei denen 3 Flockungsreaktionen oder WaR und 2 FlR positiv ausfallen, und rechnet auch schwach positive Resultate dazu, so gewinnt die MMR 100 %ige Empfindlichkeit für die tertiäre Syphilis. Die übrigen Methoden ordnen sich wie oben beschrieben ein, ebenfalls mit entsprechend höheren Prozentzahlen.

Ein Vergleich der gefundenen Werte mit den Angaben der Literatur ist nur mit Einschränkung möglich. Die Ueberlegenheit der Flockungsreaktionen über die Org.-WaR. bei Lues III findet weitgehend Anerkennung und nur einige Autoren wie Kargin, Green, berichten über andere Ergebnisse Ueber die WaR mit 4fachen Serummengen liegen nur wenige Arbeiten vor (Kromayer, Felke, Fischer, Nagell). Diese geben jedoch keine Auskunft über ihre Bedeutung speziell bei der tertiären Syphilis. Die größte Zahl der Untersucher behandelt ein Luesmaterial ganz allgemein oder berücksichtigt nur die eine oder andere der hier besprochenen Flockungsreaktionen. Im Schrifttum wird der negative Ausfall der Sero-Reaktionen für die Lues III schwankend zwischen 0 und 50 %, im engeren Sinne zwischen 15 und 30 % angegeben, wobei allerdings die verschiedensten Methoden in wechselnder Verbindung zur Anwendung kommen. Nach den vorliegenden Ergebnissen können diese Angaben der Literatur nicht bestätigt

werden. Die Org.-WaR als unempfindlichste der 7 Methoden läßt von dem großen Material nur 17,5 % aus.

Im Folgenden sollen diese Ergebnisse mit Erfahrungen verglichen werden, die an dem entsprechenden Material der Hautklinik für die Zeit vom 13. 12. 33 bis 12. 11. 35 gewonnen wurden.

Tabelle II.

Ausfall der Seroreaktionen bei Lues III.

Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Jahren 1933—35 und 1936—40.

a) Unter Einbeziehung aller Fälle:

	Zahl der positiv. Fälle		Zahl der untersuchten Fälle		E %	
	1933—35	1936—40	1933—35	1936—40	1933—35	1936—40
WaR 0,1	154	237	185	287	84,1 %	82,5 %
WaR 0,4	170	261	185	287	91,8 %	90,9 %
MMR	177	272	185	286	95,5 %	95,1 %
KR	179	264	185	282	97,8 %	93,6 %
MKR II	183	270	185	287	98,9 %	94,08 %
b) Bei Ausschluß der seronegativen Fälle:						
WaR 0,1	154	237	183	275	84,8 %	86,18 %
WaR 0,4	170	261	183	275	92,9 %	95,2 %
MMR	177	272	183	274	96,1 %	99,2 %
KR	181	264	183	271	98,9 %	97,4 %
MKR II	183	270	183	275	100,0 %	96,6 %

Tabelle II: 287 Fällen der Zeitspanne 1936—1940 stehen 185 Fälle der Jahre 1933—1935 gegenüber. Die Zahl der seronegativen Fälle ist von 2 auf 12, d. h. von 1,08 % auf 4,2 % angestiegen. Unter Zugrundelegung sämtlicher Fälle werden mit Ausnahme der TBMKR II und Pall.-R. die einzelnen Untersuchungsweisen miteinander verglichen. Die jetzigen Prozentzahlen liegen im allgemeinen etwas niedriger als die der früheren Untersuchungen.

An der Bewertung der Flockungs-Reaktionen als empfindlichste serologische Methoden zum Nachweis der Lues III hat sich nichts geändert. In der Rangordnung der Flockungsreaktionen ist ein Wechsel eingetreten insofern, als nicht die MKR II, sondern die MMR die Höchstempfindlichkeit, nicht aber einen gleich hohen Prozentsatz erreicht (95,1 % gegen 98,9 %). Die KR wurde von dem zweiten Platz, den sie mit 97,8 % inne hatte, durch die MKR II verdrängt, folgt dieser aber dicht auf.

Die Ueberlegenheit der WaR mit 4fachen Serummengen über die Org.-WaR und ihre Ebenbürtigkeit mit den Flockungsreaktionen hat sich bestätigt. Ebenso bringt die WaR 0,4 wieder die Höchstzahl an 4fach positiven Reaktionen hervor. Die WaR 0,4 ist auch bei den jetzigen Untersuchungen der empfindlichsten Reaktionen, also der MMR im Gegensatz zur MKR II, gleichwertig mit der Höchstzahl an positiven Resultaten, wenn nur drei und vier Kreuze als positiv gewertet werden. Je nach der Wertung der Kreuzzahl wechselt bei beiden Ergebnissen in analoger Weise die Rangfolge der Methoden. Ein Vergleich unter Ausschluß aller sero-negativen Fälle zeigt an der Reihenfolge der Methoden keine Aenderung, läßt aber die MMR eine 99,2 %ige Empfindlichkeit erreichen gegenüber der früher 100 % empfindlichen MKR II.

Meinicke ist der Ansicht, daß die schärfsten Resultate von allen Formen der MKR II die MMR ergibt. Er nimmt dabei jedoch nicht auf ein bestimmtes Stadium, sondern die Gesamtheit der Lues Bezug. Damit würde sich das vorliegende Ergebnis von der führenden Stellung der MMR bei der Lues III ergänzen. Es ist allerdings auch möglich, daß diese Schwankungen in der Rangordnung der Flockungsreaktionen der Fehlergrenze zuzuschreiben sind. Auch sei an den Hinweis erinnert, daß bei einer Aenderung in der Wertung der Kreuzzahlen Verschiebungen in der Reihenfolge der einzelnen Flockungsmethoden zu beobachten sind.

Tabelle III.

Ausfall der Seroreaktionen bei Lues III.

a) Unter Einbeziehung sämtlicher Seren, bei denen neben den übrigen Methoden die Pallida-Reaktion ausgeführt wurde.

	WaR 0,1	WaR 0,4	MMR	KR	MKR II	Pall.-R.
++++	128	153	148	141	148	126
+++	8	9	14	17	24	12
++	8	8	19	11	10	13
+	10	6	6	11	4	11
±	4	3	0	1	1	7
—	38	17	9	11	9	27
positiv anzeigende Reaktionen:	154	176	187	180	186	162
Gesamtzahl:	196	196	196	192	196	196
E %	78,5	89,8	95,4	93,7	94,9	82,6

b) Bei Ausschluß der seronegativen Seren (7) aus den unter a angeführten Seren.

positiv anzeigende Reaktionen:	154	176	187	180	186	162
Gesamtzahl:	189	189	189	185	189	189
E %	81,4	93,1	98,9	97,3	98,4	85,7

Die Beurteilung der Pallida-R. bei Lues III soll vorwiegend der Orientierung dienen. Tabelle III enthält die serologischen Ergebnisse von 196 Seren, bei denen neben den übrigen Methoden die Pall.-R. regelmäßig angewendet wurde. An erster Stelle steht wieder die MMR mit 95,4 %, ihr beinahe gleichwertig zur Seite die MKR II mit 94,9 %. Kahn und WaR mit 4fachen Serummengen folgen in der bereits beschriebenen Anordnung. Die Pall.-R. fällt beachtlich ab, sie wird von der WaR 0,4 übertroffen und nähert sich in der serologischen Erfassung der tertiären Lues der Org.-WaR.

Läßt man nur die 3- und 4fach positiven Reaktionen gelten, weist die MKR II die besten Resultate auf, die

Pall.-R. liegt nur wenig über der Org.-WaR. Werden allein die diagnostisch verwertbaren, also 2- bis 4fach positiven Reaktionen berücksichtigt, verschiebt sich das Verhältnis zwischen WaR 0,1 und Pall.-R. etwas zugunsten der Pall.-R. Ihre Unterlegenheit gegenüber WaR 0,4 und Flockungsreaktionen kommt wieder deutlich zum Ausdruck.

Nimmt man bei der Betrachtung dieser Tabelle alle sero-negativen Fälle heraus, steigen erwartungsgemäß die Prozentzahlen insgesamt an, in der Reihenfolge der Methoden ändert sich jedoch nichts Wesentliches, nur die TBMKR II mißt bei dieser Lesart etwas mehr als die WaR 0,4. Die Pall.-R. steht ganz wesentlich den Flockungsreaktionen und der WaR 0,4 nach und wird von der WaR 0,1 etwas übertroffen.

Tabelle IV.

101 Seren wurden zusammengestellt, die in allen Methoden 4fach positiv ausfielen und bei denen gleichzeitig die Pall.-R. angewendet wurde.

	WaR 0,1	WaR 0,4	MMR	KR	MKR II	Pall.-R.
++++	101	101	101	101	101	81
+++						7
++						2
+						6
±						1
—						4
Zahl der positiv anzeigenden Reaktionen	101	101	101	101	101	96
Gesamtzahl	101	101	101	101	101	101
E %	100	100	100	100	100	95

In 5 als serologisch zweifelhaft bezeichneten Fällen wurde die Pall.-R. angestellt und erbrachte eine zweifelhafte und 4 negative Reaktionen. Zur Klärung vermochte sie demnach auch nicht beizutragen.

Tab. IV: Bei 101 Seren wurde neben den übrigen Methoden, die vierfach positive Reaktionen ergaben, auch die Pall.-R. ausgeführt. Das Ergebnis ist mit 95 % Empfindlichkeit nur wenig überzeugend. Vierfach positiv waren 81 und negativ 5 Reaktionen.

Im Schrifttum erfährt die Pall.-R. eine unterschiedliche Beurteilung. Nur selten beziehen sich die Ergebnisse allein auf die Lues III. Ihre Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den Flockungsreaktionen ist umstritten. Manche Arbeiten stellen die Pall.-R. die Flockungsreaktionen gleich (Gaehtgens, Vohwinkel, Bühler), andere wieder geben der Pall.-R. den Vorrang (Gärtner, Döhnert, Fritzsch, Silbiger, Catulo) und nur wenige weisen auf eine Ueberlegenheit der Flockungsreaktionen hin (Frieboes und Zündel).

Vorausgegangene Untersuchungen am Material der hiesigen Klinik (Frieboes-Zündel und Zündel) billigten der Pall.-R. bei Lues I, wie auch andere Untersucher, eine führende Rolle über die Flockungsreaktionen und WaR zu. Bei den übrigen klinischen Formen waren jedoch stets die Flockungsreaktionen überlegen, bei der tertiären Lues stand die Pall.-R. sogar der Org.-WaR nach.

Nach den gefundenen Daten kann der in der Literatur verbreiteten Ansicht von der überragenden Stellung der Pall.-R. zumindest für die tertiäre Lues nicht beigepflichtet werden. Die Pall.-R. erweist sich vielmehr den Flokkungsreaktionen hier eindeutig unterlegen und wird an Empfindlichkeit von der WaR 0,4 noch übertroffen. Die oben angeführten Erfahrungen der hiesigen Klinik werden damit bestätigt. Die Org.-WaR. liegt mit 78,5 % zu 82,6 % der Pall.-R. ein gutes Stück zurück. Daß jedoch die Pall.-R. bei Lues III 13,5 % mehr erfaßt als die Org.-WaR, wie Grünberg mitteilt, kann nicht bestätigt werden. Die Ueberlegenheit der Pall.-R. über die Org.-WaR hinsichtlich der serologischen Erfassung der Lues III widerspricht den Erfahrungen der Klinik (Frieboes-Zündel), die allerdings an einem zahlenmäßig noch kleineren Material gefunden worden sind. Es lagen damals 48 Fälle von Lues III der Beurteilung zugrunde gegenüber 196 der jetzigen Untersuchung.

Zusammenfassung.

287 Blutserumuntersuchungen wurden überprüft. Diese stammen von solchen Kranken, bei denen klinisch eine Lues III mit Sicherheit anzunehmen ist. Es wurde die Empfindlichkeit 7 verschiedener Sero-Reaktionen geprüft. Die für die serologische Erfassung der Lues III sicherste Methode wurde gesucht. Die Betrachtung sämtlicher Fälle läßt die Schärfe jeder Methode und die größere Empfindlichkeit einer oder mehrerer Methoden gegenüber den übrigen Untersuchungsweisen erkennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden mit früheren Erfahrungen der Klinik verglichen.

Uebereinstimmung aller Sero-Reaktionen findet sich in 63,7 % der untersuchten Seren im Gegensatz zu Urbain (51,9 %).

Die Müller-Ballungs-R. und TBMKR II können nicht verglichen werden, weil die MBR in den letzten 5 Jahren nur noch vereinzelt ausgeführt und die TBMKR II erst seit dem 1. 7. 39 in die Reihe der Flockungsreaktionen aufgenommen worden ist.

Die Höchstempfindlichkeit erreicht die MMR. Ihr folgt dicht auf die MKR II und KR.

Die WaR 0,4 entspricht den günstigen Erfahrungen anderer Beobachter, sie ist den Flockungsreaktionen ebenbürtig. Erwartungsgemäß erzielte die WaR 0,1 die niedrigsten Resultate und wird mit Sicherheit von der WaR 0,4 übertroffen.

Wie schon erwähnt, kann die Beurteilung der TBMKR II nur mit Vorbehalt aufgenommen werden; sie leistet etwa das gleiche wie WaR mit erhöhten Serummengen.

Stellt man diese Daten den aus den Jahren 1933—35 vorliegenden (Diss. Urbain) gegenüber, so zeigt sich, daß eine wesentliche Aenderung der Beurteilung der Sero-reaktionen bei Lues III nicht eingetreten ist. Die Flockungs-reaktionen beweisen erneut ihre hohe Empfindlichkeit und Ueberlegenheit über beide WaR. Nur die Reihenfolge der einzelnen Methoden hat sich etwas verschoben. Die vordem

an dritter Stelle stehende MMR hat die MKR II von dem ersten auf den zweiten Platz verrwiesen. Dies würde den Erfahrungen Meinickes entsprechen. KR hat vom zweiten auf den dritten Platz gewechselt. Zahlenmäßig ist der Unterschied zwischen diesen drei Flockungsreaktionen sehr gering. Es ist daher nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß dieser Wechsel der Reihenfolge noch innerhalb der Fehlergrenze liegt! Die Empfindlichkeit der Flockungsreaktionen sank von 98,9 auf 94,1 %.

Die WaR. 0,4 wird in ihrer Leistungsfähigkeit bestätigt. Sie erreicht die Empfindlichkeit der Flockungsreaktionen.

Entsprechend ihrer Empfindlichkeit ist die Pall.-R. für die Lues III zwischen WaR 0,1 und WaR 0,4 einzuordnen.

Der im Schrifttum geäußerten Ansicht, sie stehe auf einer Stufe mit den Flockungsreaktionen oder sei diesen sogar überlegen, kann hinsichtlich Erfassung der tertiären Lues nicht zugestimmt werden. Sie erreicht die Empfindlichkeit der Flockungsreaktionen bei weitem nicht und wird sogar von der WaR 0,4 übertroffen. Dies entspricht den Ergebnissen, die aus der Hautklinik bereits vorliegen (Frieboes-Zündel, Zündel). zur Klärung der als zweifelhaft bezeichneten serologischen Untersuchungsergebnisse vermochte sie nicht beizutragen, bei den seronegativen Fällen versagte sie ebenso wie die übrigen Methoden.

Die Komplementbindungsreaktionen mit Organextrakten stehen also der mit Spirochätenvaccinen arbeitenden bei Lues III nicht nach.

Die Flockungsreaktionen leisten in der Erkennung der tertiären Lues mehr als die Komplementbindungsreaktionen.

Zum Schluß spreche ich Herrn Prof. Dr. Frieboes für die Ueberlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dozent Dr. Berggreen für die Unterstützung bei der Arbeit meinen ergebensten Dank aus.

Literaturangabe.

Aristova, V.: Sovet. Vestn. venerol. i. Dermat. 1933, 2, 208—218. Ref. Zbl. f. Hautkrkht. 46, 107.

Arzt-Zieler: Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1934.

Berggreen, P.: Dermatolog. Wschr. 1936, 103, 985—989.

Blumenthal, F.: Handbuch f. Haut- und Geschlechtskrkht. Bd. 15.2.

Brants, J.: Letv. Arstn. Z. Nr. 3, 225—240. Ref.: Zbl. f. Hautkrankheiten. 48, 240.

Bühler, H.: Z. f. Immunitätsforschung, 1939, 95, 25—30. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 62, 420.

Catullo, F.: Giorn. Battr. 1937, 19. Zbl. f. Hautkrht. 58, 582.

Döhnert, H. R.: Klin. Wschr. 1936, II.

Felke, H.: Münch. med. Wschr. 1927, 40, 1702—1704. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 26, 179.

Fischer: Dt. med. Wschr. 1916, Nr. 5.

Frieboes u. Zündel: Arch. f. Dermat. u. Syphilis 1937, 175.

Frieboes, W.: Atlas der Haut- u. Geschlechtskrankheiten, 1928.

Fritzsch, G.: Dermatolog. Wschr. 1935, 1571.

Gärtner, H.: Z. f. Immun.-forschung 96, 225—235. Ref. Zbl. f, Hautkrht. 64, 151.

Gaehtgens, W.: Arch. f. Dermat. 1937, 176, 42—62.

Green, F.: Canad. med. Assoc. Jg. 20, 26—29 (1929). Ref. Zbl. f. Hautkrht. 31, 104.

Grüneberg: Dtsch. med. Wschr. 1936, I, 465—466.

Isabolinski, M. u. R. Podwalnaya: Giorn. Battr. 1934, 12, 683—693. Ref. Zbl. f. Hautkrankheiten 48, 662.

Kahn: klin. Wschr. 1928 Lues II.

Kargin, V.: Voenno-med. Z. 2, 491—494 (1931). Ref. Zbl. f. Hautkrht. 42, 482.

Kromayer: Med. Klinik, 1912 I, 407.

Meinicke, E.: Z. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1932, 125.

— Dt. med. Wschr. 1933 II, 1040.

— Klin. Wschr. 1940 II. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 65, 693.

Meinicke, E. u. Fischer, R.: Klin. Wschr. 1939 II, 1060—62.

Nagell, H.: Dermat. Wschr. 1930, 795—802.

Planner, H.: „Syphilis", Verlag Springer 1934.

Pollano: Giorn. Battr. 1933, 10, 1214—1222. Ref. Zbl. f. Hautkrankheiten 46, 107.

Rittau: Klin. Wschr. 1931, II, 1539.

Silbiger, V.: Ceska. Dermat. 17, 1937. Ref. Zbl. f. Hautkrht, 57/385.

Sirvindt, S.: J. Venerol. 1931, 8, 92—98. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 42, 138.

— Trudy 3. vses. S-ezda Borba vener. Bol. 1932. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 48, 240.

Urbain, M.: Dissertation 1938.

Vohwinkel: Med. Klinik 1933, I.

Zündel, W.: Arch. f. Dermat. 1939, 179, 120—124. Ref. Zbl. f. Hautkrht. 63, 516.

Lebenslauf.

Am 11. September 1912 wurde ich als Sohn des verstorbenen Obertelegraphensekretärs Hermann Wiegand und seiner Ehefrau Martha geb. Henne in Erfurt geboren.

Am humanistischen Wilhelm-Ernst-Gymnasium in Weimar bestand ich Ostern 1932 die Reifeprüfung.

Während der vorklinischen Semester studierte ich in Jena und während der klinischen in Berlin und Königsberg.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1934 in Jena, das Staatsexamen 1938 in Berlin ab.

Am Heeres-Standortlazarett Erfurt leistete ich das praktische Jahr ab. Die Bestallung als Arzt erhielt ich am 28. 1. 1939.

Um Sanitätsoffizier zu werden, trat ich am 1. 11. 34 in das Heer Heer ein und gehöre diesem als Oberarzt an.